

THESIS

MUNICH

1968

Galle als Reiz
für die Enzymabgabe
des Pankreas

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

MICHAEL LOTTE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dissertations- und Fotodruck Franz Frank
8 München 13, Zieblandstr. 39, Tel. 597 397

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.Dr.G.Bodechtel

GALLE ALS REIZ FÜR DIE ENZYMABGABE DES PANKREAS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Michael Otte
aus Breslau

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr.M.M.Forell

Mitberichterstatter:

Prof.Dr.Dr.G.Bodechtel

Dekan:

Prof.Dr.F.Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 2. April 1968

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Der Cholecystokinin-Pankreozymin-Reiz	6
Vergleich der Galleabhängigkeit der Enzymsekretion bei verschiedenen hormonellen Reizen	12
a) Der Sekretinreiz	13
b) Der Sekretin-CCK/PZ-Reiz	14
Vergleich der Gallewirkung während der Basalsekretion und nach Sekretininjektion	17
Wirkung von getrockneter Rindergalle auf das Pankreas	19
Die Kombination von Sekretin mit intraduodenaler Gabe von Rindergalle	24
Diskussion	27
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34

EINLEITUNG

In der Literatur gehen die Meinungen darüber auseinander, in wieweit eine Abhängigkeit der exokrinen Pankreassekretion vom gleichzeitigen Gallefluß besteht.

Melanby (33) sah 1926 bei narkotisierten Katzen eine vermehrte Abgabe von Bauchspeichel wenn zugleich Galle floß. Lueth und Ivy (29), später auch Drugstedt und Woodbury (13) bemerkten dagegen bei Fistelhunden diesen Effekt nicht. Auch Thomas und Crider (48) konnten Melanbys Befunde nicht bestätigen, obgleich sie unter gleichen Versuchsbedingungen arbeiteten. Babkin (3) zitiert in seiner Monographie Lagerlöf, der die Ansicht vertritt, spontane Nüchternsekretion des Pankreas beim Menschen könne auf einem Gallereiz beruhen. Er stützt sich bei dieser Behauptung auch auf Befunde von Frisk und Welin (17); diese hatten beschrieben, daß spontane Pankreassekretion aufhört, wenn man beim Menschen das Duodenum für mehrere Stunden drainiert. Lagerlöf (27) sah außerdem nach intraduodenaler Gabe einer 10% igen Fel-Tauri-Lösung bei einem Patienten mit Verschuß des Ductus Choledochus einen deutlichen Anstieg der Sekretabgabe des Pankreas.

Aus jüngster Zeit stammt eine Mitteilung von Vogel et al. (50), die bei Ratten den Ductus Choledochus in verschiedene Abschnitte des Dünndarms verpflanzten. Sie stellten fest, daß der Gallefluß die Pankreassekretion um so mehr hemmt, je weiter oral die Galle den Darm erreichte.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungen von Kuroyanagi (25), der nach intravenöser Gabe von Natriumdehydrocholat allein einen geringen steigernden Effekt auf das ruhende Pankreas beim Hund fand. Demgegenüber ließ sich die Abgabe von Pankreassekret eines bereits unter Sekretinwirkung stehenden Hundes durch die gleiche Menge Gallensalz um fast 600 % steigern.

Von Forell et al. (14) stammen die ersten eindeutigen Befunde beim Menschen. Sie sahen sowohl beim Sekretintest als auch schon während der Basalsekretion eine deutliche Abhängigkeit besonders der Enzymabgabe des Pankreas vom Gallegehalt im Duodenum.

In dieser Arbeit soll nun die Frage der Galleabhängigkeit während eines rein ekbolischen Reizes mit Cholecystokin-Pankreozymin (CCK-PZ)

geprüft werden. Diese zwei Hormone lassen sich neben Sekretin aus der Mucosa des Duodenum und oberen Jejunum von Mensch und Tier darstellen. Cholecystokinin wurde von Ivy und Oldberg (21) entdeckt und bewirkt eine kräftige Kontraktion der Gallenblase. Pankreozymin beschrieben Harper und Raper (20) erstmals. Es regt im Tierexperiment die Enzymsekretion des Pankreas, die sogenannte ekbolische Funktion (3) dieser Drüse, stark an. Bisher ist es nicht gelungen, die beiden Hormone getrennt darzustellen. Vielmehr steigern sich bei jedem Reinigungsschritt beide Wirkungskomponenten (24). Jorpes (23) und andere Autoren (30,4,) halten es daher für möglich, daß es sich um ein einziges Hormon mit verschiedenen Angriffspunkten handelt.

Die Wirkung dieses Hormons ist beim Menschen ähnlich wie im Tierexperiment. Es bewirkt einen gesteigerten Gallefluß, eine Kontraktion der Gallenblase, Erschlaffung des Sphinkter Oddi und eine Beschleunigung der Darmperistaltik. Seine Wirksamkeit wird in Ivy-Hunde-Einheiten angegeben. Genauere Pankreassekretionsstudien nach alleiniger Gabe von CCK-PZ fehlen beim Menschen bisher.

Nachdem Forell et.al. (14) für die Basalsekretion und den Sekretintest eine deutliche Galleabhängigkeit der Enzymabgabe des Pankreas beschrieben haben, war es interessant, ob sich dieser Befund auch nach einem starken ekbolischen Reiz erheben ließ, wie er nach Cholecystokinin-Pankreozymin erfolgt.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, in welchem Ausmaß die Wirkung des CCK-PZ eine Wirkung der Galle ist.

Außerdem war zu klären, wie das Pankreas von Normalpersonen auf Galle allein reagiert, wenn man sie durch die Sonde intraduodenal verabreicht.

METHODIK

Untersuchungen wurden an 620 gesunden Personen durchgeführt. Mit Hilfe einer doppelläufigen Sonde nach Dreiling (11) und Lagerlöf (27) wurden Magen- und Duodenalsaft getrennt gewonnen. Um die Passage der Sonde durch den Pylorus zu erleichtern, injizierten wir in zahlreichen Fällen 10 mg Paspertin^R vor Beginn der Untersuchung intravenös. Die Sonde wurde bis zum Tritz'schen Band vorgeschoben, ihre Lage röntgenologisch kontrolliert.

Im Laufe eines Tests wurden bis zu drei Sekretionsreize gesetzt, die Säfte kontinuierlich abgesaugt, in eisgekühlten Kolben aufgefangen und sofort ausgewertet. Sowohl während der Basalsekretion als auch nach den Reizen wurden Proben von 20 Minuten Dauer gesammelt.

Als Sekretionshormone dienten Sekretin (S) der Firma Boots und Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ), als Cecekin^R und Pankreozymin - Boots^R im Handel. Die Hormone wurden in Dosen von jeweils 1 E/Kg Körpergewicht (KG) intravenös appliziert.

Außerdem verwandten wir intraoperativ gewonnene Blasengalle vom Menschen und getrocknete Rindergalle (TG) folgender Zusammensetzung:

59%	Gallensäuren als Cholsäure gerechnet
ca 20%	Glycocholsäure
ca 20%	Taurocholsäure
ca 10%	Desoxycholsäure
2,8%	Eiweiß
2,6%	Gesamtstickstoff
0,12%	Bilirubin
0,53%	Cholesterin

Von diesem Präparat verabfolgten wir Dosen von 2,4 und 6 g, gelöst in 20 ml Leitungswasser, durch die Sonde in das Duodenum. Während 5 Minuten wurde die Absaugung zur besseren Einwirkung auf das Duodenum unterbrochen.

In allen Proben wurden bestimmt:

1. Saftmenge
2. der pH mit Hilfe eines elektrischen pH-Meters
3. Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Cailouette (43)
4. Gesamtbilirubin nach Jendrassik und Cleghorn (22)
5. Enzymkonzentrationen
 - a. Amylase nach Schön und Mitarbeitern (40)
 - b. Lipase nach Seligman, mod. nach Schön et al. (41)
 - c. Trypsin nach Roman und Favilla (38) mit dem Substrat BAPA (Benzoyl-DL-Arginin-p-nitro-anilid. hydrochl.)

Die Konzentrationen beziehen sich auf die pro Zeiteinheit abgebauten Substratmengen. Aus der Multiplikation der Konzentration mit den Saftmengen ergeben sich die Enzymgesamt mengen

Die Enzyme werden parallel ausgeschieden, wie sich aus der Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergibt. Sie betragen zwischen:

Amylase und Lipase $r = 0,806$

Amylase und Trypsin $r = 0,888$

Lipase und Trypsin $r = 0,876$

Diese Zahlen bedeuten eine starke Korrelierbarkeit der verschiedenen Enzyme. Dies bedeutet, daß die Enzyme parallel sezerniert werden. Von den Enzymbestimmungen hat sich die für Trypsin als besonders zuverlässig erwiesen, da sie die geringste methodisch bedingte Schwankung aufweist (V_c 4,5%). Aus diesem Grunde wird im folgenden häufig nur das Trypsin dargestellt.

Als Maß für den Gallefluß wurde - in Anlehnung an Best und Taylor (4) - wie auch van den Bergh - die Bilirubinausscheidung herangezogen.

Um einen Aktivierungseffekt durch die intraduodenale Gabe von Menschen- und Rindergalle auszuschließen, wurde ihre Wirkung auf gallefreie- und gallehaltige Pankreas- bzw. Duodenalsäfte in vitro untersucht. Die Enzymaktivität wurde vor und nach Gallezugabe gemessen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Galle selbst besitzt keine Aktivität der genannten Enzyme.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre Standardabweichungen (SD) errechnet. Es ist nachgewiesen, daß sich die Enzyme logarithmisch normal verteilen (39), daher wurde außerdem der logarithmische 2-Sigma-Bereich berechnet. Er umfaßt 95,5% aller Normalfälle.

Die Streubreite der Reizantworten wird durch den Variationskoeffizient (V_c) ausgedrückt.

Ausdruck der Beziehung verschiedener Gruppen zueinander ist der Korrelationskoeffizient (r).

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Kollektiven erfolgte mit Hilfe des t-Tests nach Student (37). Die entsprechenden p-Werte für die Wahrscheinlichkeit wurden den wissenschaftlichen Tabellen Geigy entnommen. (10).

Alle statistischen Rechnungen sind nach Richterich (37) zitiert. Die Beurteilung der Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Reich (36).

DER CHOLECYSTOKININ-PANKREOZYMIN-REIZ.

Intravenöse Injektion von 1 E CCK-PZ pro Kg Körpergewicht bewirkte innerhalb von 3-8 Minuten eine starke Kontraktion der Gallenblase, leicht kenntlich an der galligen Verfärbung des Duodenalsaftes. Ähnliche Zeiten sind in der Literatur beschrieben (30,45). Gleichzeitig stiegen Volumen des Duodenalsaftes und vor allem die Pankreasenzymausscheidung. Auch das entspricht den Angaben in der Literatur (45,52)

Den mittleren Sekretionsablauf nach einem CCK-PZ-Reiz zeigt Abb. 1

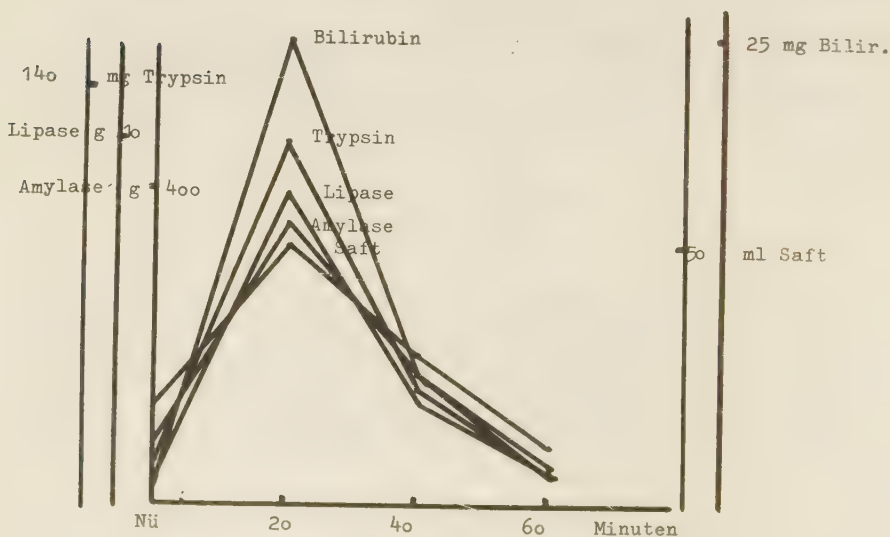


Abb.1 Mittlerer Sekretionsablauf nach 1 E/Kg CCK-PZ. Dargestellt sind Saft, Bilirubin sowie die Enzyme Amylase, Lipase und Trypsin.

Wie aus dieser Abb. hervorgeht, wird der Hauptteil der Enzyme Amylase, Lipase und Trypsin während der ersten 20 Minuten nach der Hormoninjektion ausgeschieden. Aus diesem Grund wurde die Sekretion während dieses Zeitraums statistisch untersucht. Aus Tab. I sind die Normalwerte

ersichtlich. Ihnen liegen Untersuchungen von 54 gesunden Personen zugrunde.

N = 54	x	$\pm$ SD	2-Sigma-Schwankung	V _c
Volumen ml	50	17,5	22 - 99	35,0%
Amylase g	351	118	155 - 703	33,6%
Lipase g	16,8	7,6	5,5 - 41,1	45,2%
Trypsin mg	122	50,2	44 - 280	41,1%
Bikarbonat max. mval/l	54	15	29 - 95	27,8%
Bikarb. ges. mval	2,5	1,3	0 - 10,2	51,0%
Bilirubin mg	24,9	18,4	3,3 - 100,0	74,0%

Tab.I Normale Pankreassekretion in den ersten 20 Minuten nach 1 E CCK-PZ/Kg KG i.v. N=54.

Andererseits läßt die Zeichnung erkennen, daß die Sekretion erst nach Ablauf einer Stunde wieder das Basalniveau erreicht. Während dieser Zeit läßt sich also noch eine Reizwirkung feststellen. Die statistische Auswertung dieser Stundensekretion geht aus Tab. 2 hervor.

N = 54	x	$\pm$ SD	2-Sigma-Schwankung log.	V _c
Volumen ml	88	31	43 - 162	35,4%
Amylase g	563	176	279 - 1030	31,2%
Lipase g	24,4	9,5	10,3 - 50,1	39,0%
Trypsin mg	173	56	82 - 336	32,5%
Bikarb.ges. mval	4,0	2,1	1,2 - 9,6	51,5%
Bilirubin mg	33,1	23,4	7,4 - 101,0	70,7%

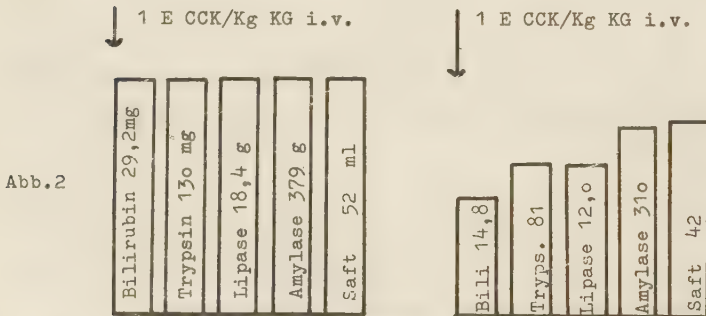
Normale Pankreassekretion während einer Stunde nach intravenöser CCK-PZ-Gabe (1E/Kg KG). N=54

Beim Vergleich der zwei Tabellen ergibt sich, daß die Schwankung der

Enzyme geringer wird, wenn die Sekretion bis zum Abklingen des Reizes berücksichtigt wird.

An diesen Ergebnissen ist neben der hohen Enzymabgabe der Saftfluß auffallend. Für einen rein ekbolischen Reiz ist er erstaunlich hoch, wenn er auch nicht die Größenordnung erreicht, die man nach Sekretengabe messen kann. Gering dagegen sind die maximalen Bikarbonatkonzentrationen und die ausgeschiedenen Gesamtmengen.

Bei 30 Personen schlossen wir nach 60 Minuten einen zweiten CCK-Reiz mit gleicher Dosis an. Den Befund gibt Abb. 2 wieder.



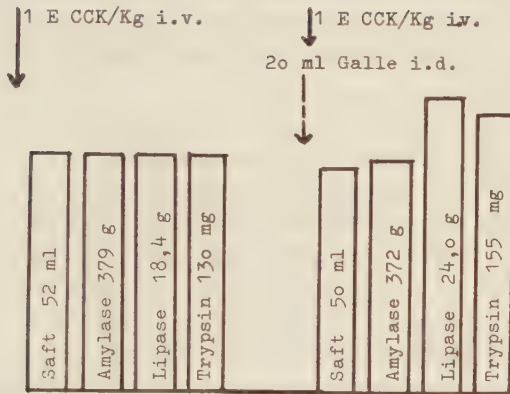
Sekretion von Saft und Enzymen sowie Bilirubin nach wiederholter Gabe von 1 E/Kg KG CCK-PZ im Abstand von 60 Minuten. Dargestellt sind jeweils die ersten 20 Minuten nach den Reizen. N=30.

Das Ergebnis läßt an eine ungenügende Reproduzierbarkeit dieses Reizes denken. Sowohl Saft- als auch die Enzymausscheidung waren nach der 2. Injektion deutlich niedriger als nach dem ersten Reiz. Am besten drücken Signifikanzberechnungen den Unterschied zwischen den zwei Reizantworten aus. Sowohl für Saft als auch für alle Enzyme ergaben sich hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) Bedeutend schwächer war aber auch die zweite Kontraktion der Gallenblase ($p < 0,001$)

Um das Galledefizit auszugleichen, erhielten 5 Personen 5 Minuten vor dem zweiten CCK-PZ-Reiz 20 ml steriler menschlicher Blasengalle durch die Sonde in das Duodenum.

Die Wirkung dieser zusätzlichen Gallegabe zeigt Abb.3

Abb. 3



Sekretion nach wiederholtem CCK-PZ-Reiz im Abstand von 60 Minuten. Vor der zweiten Injektion wurden 20 ml menschlicher Blasengalle intraduodenal verabreicht. N=5

Saft- und auch die Enzymabgabe erreichten zumindest die gleiche Höhe wie nach dem ersten Reiz. Teilweise liegen die Werte sogar höher. Dieses Ergebnis deutet an, daß auch nach selektiver ekbolischer Stimulierung des Pankreas die Enzymabgabe stark vom Gallefluß abzuhängen scheint.

Zur weiteren Abklärung dieser Frage wurden die Kollektive nach dem Gallegehalt der Duodenalsäfte aufgeschlüsselt. 34 Fälle mit nur einem CCK-PZ-Reiz wurden entsprechend der Stärke ihres Gallenblasenreflexes in drei Untergruppen unterteilt. Bei 30 Personen mit zweimaliger CCK-PZ-Injektion erfolgte die gleiche Einteilung, jedoch für beide Reize getrennt. Für jede dieser 9 Gruppen wurden die mittleren Trypsinausscheidungen in 20 Minuten berechnet, sowie die mittleren Bilirubinmengen. Abb.3 gibt das Verhältnis der Bilirubinmengen zur Trypsinabgabe wieder

Es läßt sich feststellen, daß eine deutliche lineare Dosisabhängigkeit besteht, wenn man das Bilirubin als Maß des Gallefluß logarithmisch aufträgt.

Eine Untersuchung der Sekretion während einer Stunde führt zum gleichen Ergebnis. Tab.III bringt die errechneten Werte.

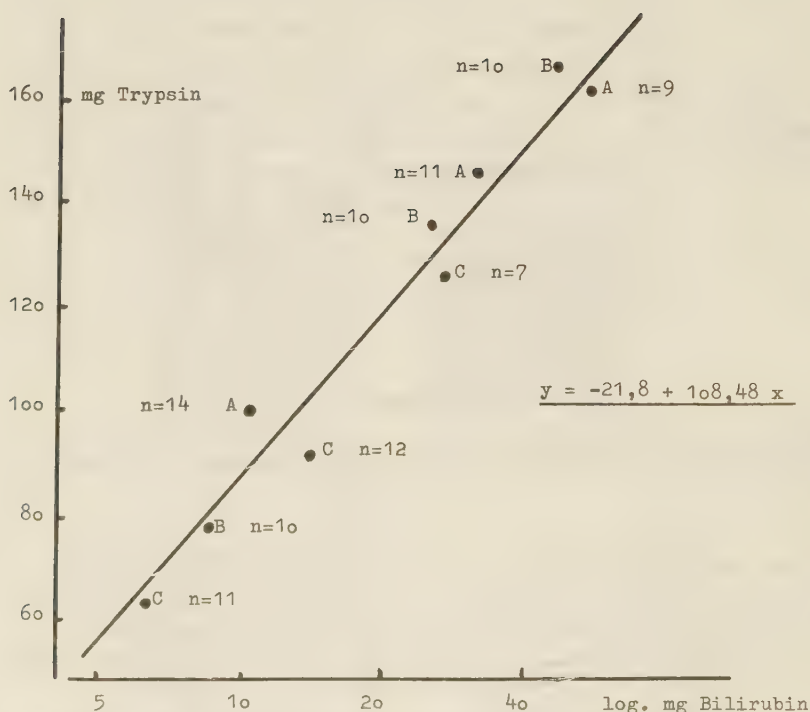


Abb.3 Abhängigkeit der Trypsinausscheidung vom Gallegehalt im Duodenum nach einmaliger CCK-PZ-Injektion (Symbol: A) und wiederholter CCK-PZ-Gabe (Symbol für den ersten Reiz: B, für den zweiten: C). Sekretionsdauer 20 Minuten. Die Zahl der Fälle ist aus der Kurve zu entnehmen.

Bilirubin(mg)	$\bar{x}$	12,4 N=16	29,5 N=21	57,2 N=17
Trypsin (mg)	$\bar{x}$	122	180	211
	V_c	28,9%	21,8%	25,4%
	2-Sigma log.	60 - 224	118-264	120-341
	p	p < 0,001		p < 0,025

Tab.III Die Trypsinabgabe und ihre statistische Auswertung bei verschieden starken Gallenblasenreflexen nach 1 E CCK-PZ/Kg KG. Sekretionsdauer 60 Minuten.

Die Trypsinmengen der Gruppe mit niedrigem Gallegehalt unterscheiden sich von der mit mittelstarkem Gallenblasenreflex hochsignifikant ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied der Enzymmengen bestand auch in den Duodenalsäften mit starker - und mittlerer Gallebeimengung ($p < 0,025$).

Statistisch läßt sich die Abhängigkeit der Enzymsekretion vom gleichzeitigen Gallefluß mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nachweisen. Korreliert wurden Bilirubin- und Trypsinmengen. Für das Kollektiv mit geringem Gallefluß betrug $r = 0,517$ (mittelstark korrelierbar), für das mit mittleren Galle Mengen $r = 0,388$ (schwach korrelierbar). Ebenfalls schwach korrelierbar ($r = 0,426$) war das Verhältnis Bilirubin-Trypsin bei den Personen mit starkem Gallenblasenreflex. Es besteht somit zwischen beiden Größen eine statistisch nachweisbare Abhängigkeit nur mäßigen Grades.

Die Galleabhängigkeit der Enzymsekretion des Pankreas ließ erwarten, daß sich die Variationskoeffizienten für die Trypsinabgabe deutlich verringern, wenn das Gesamtkollektiv, in dem sowohl sehr geringe als auch extrem starke Gallenblasenreflexe enthalten sind, in Untergruppen mit steigendem Gallegehalt der Duodenalsäfte aufgeschlüsselt wird. Tab.IV.

x Bilirubin mg	V_c der Untergruppen	V_c d. Gesamtkoll.
12,4	28,9%	} 32,5%
29,5	21,8%	
57,2	25,4%	

Tab.IV Vergleich der Variationskoeffizienten für Trypsin im Gesamtkollektiv ($N=54$) und in den nach Stärke des Gallenblasenreflexes gestaffelten Untergruppen ($N=16, N=21, N=17$). Sekretionsdauer 60 Minuten nach 1 E CCK/PZ pro Kg.

Am augenfälligsten ist die Senkung des V_c in der mittleren Gruppe. Sie besitzt auch die homogensten Bilirubinwerte. In den anderen beiden Kollektiven sind zum Teil extrem starke Gallenblasenreflexe bzw. sehr schwache enthalten.

Substanzen wirken pharmakologisch durch ihre Konzentration am Wirkungs-

ort. Das gilt auch für die Galle im Duodenum. In Abb.5 ist die prozentuale Steigerung der Trypsinabgabe gegen den Logarithmus der Bilirubinkonzentration aufgetragen.

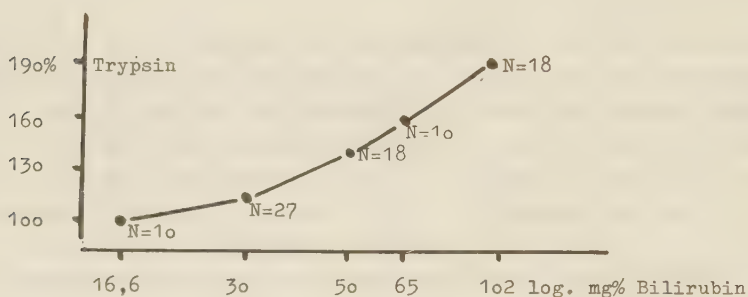


Abb.5 Prozentuale Steigerung der Trypsinausscheidung nach CCK-PZ-Injektion in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration im Duodenalsaft. Die Trypsinmenge der Gruppe mit der geringsten Bilirubinkonzentration wurde gleich 100% gesetzt.

VERGLEICH DER GALLEABHÄNGIGKEIT DER ENZYMSEKRETION BEI VERSCHIEDENEN HORMONELLEN REIZEN!

Nach selektiver Stimulierung der ekbolischen Pankreasfunktion mit CCK-PZ ergibt sich eine starke Abhängigkeit der Enzymsekretion vom Gallegehalt im Duodenum. Sie wird annähernd linear, wenn der Logarithmus der Bilirubinmenge gegen den linearen Wert der Trypsinabgabe aufgetragen wird.

Schon zitiert wurde, daß Forell et al. diese Abhängigkeit unter anderem auch beim Sekretintest fanden (14).

Ein Vergleich der Wirkung identischer Galle Mengen auf die Enzymabgabe des Pankreas nach Reizung der hydrokinetischen Funktion mit Sekretin und nach Stimulierung der ekbolischen Funktion mit Cecekin müßte annähernde Rückschlüsse auf die spezifische Wirkung des Hormons CCK-PZ ermöglichen. In diesen Vergleich soll auch eine Kombination beider Stimuli - d.h. je 1 E/Kg Sekretin und CCK-PZ wurden gemeinsam injiziert - mit einbezogen werden.

A. DER SEKRETINREIZ

Für den Vergleich der Gallewirkung nach hydrokinetischem Reiz allein und nach ekbolischem Reiz wurde ein Kollektiv von 32 normalen Sekretintests herangezogen. Die Mittelwerte dieser Tests und ihre Variationskoeffizienten sind Tab.V zu entnehmen. Unsere Werte entsprechen weitgehend den Angaben in der Literatur (11,2).

N = 32	$\bar{x}$	V_c
Saft ml	182	21,5%
Bilirubin mg	4,5	86,0%
Max. Bikarb. mval/l	112	11,0%

N = 32	$\bar{x}$	V_c
Bik.ges. mval.	14,7	31,9%
Amylase g	544	45,0%
Trypsin mg	72	52,0%

Tab.V. Mittelwerte der Saft-,Bikarbonat- und Enzymabgabe, sowie deren Variationskoeffizienten nach i.v. Verabreichung von 1 E Sekretin/Kg. Sekretionsdauer 60 Minuten. N = 32.

Aus diesem Kollektiv wurden - wie schon beim CCK-Test beschrieben - drei Gruppen mit steigendem Bilirubingehalt gebildet und das Verhalten der Trypsinabgabe untersucht. Aufschluß über diese drei Untergruppen gibt Tab. VI.

Bilirubin mg	x	0,1(N=9)	5,2(N=10)	12,3(N=13)
Trypsin mg	x	19	84	111
	V_c	58%	39%	37%
	2-Sigma	-	37-165	53-205
	p	$p < 0,001$		$p < 0,1$

Tab. VI. Normale Sekretintests aufgeschlüsselt nach der Stärke der Gallebeimengung im Duodenalsaft. Statistische Auswertung der Trypsinausscheidung in den 3 Untergruppen. Sekretionsdauer 60 Minuten.

Signifikante Unterschiede zwischen den Trypsinmengen der Kollektive mit mittlerem und hohem Gallegehalt ließen sich nicht ganz sichern ($p < 0,1$). Dagegen fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen der Gruppe ohne Gallebeimengung im Duodenalsaft und der mit mittlerem Gallefluß.

B. DER SEKRETIN - CCK/PZ-REIZ

Eine Kombination von hydrokinetischem und ekbolischem Pankreasreiz wird im folgenden als Mischreiz bezeichnet. Es wurden 1 E Sekretin pro Kg KG und die gleiche Dosis eines CCK-PZ-Präparats gemeinsam i.v. verabreicht. Bei dieser Testanordnung besteht ebenfalls eine Galleabhängigkeit der Enzymsekretion, wie bereits Scholz (42) beschrieben hat. Als CCK-PZ-Präparat wurden Cecekin und Pankreozymin Boots verwandt. Letzteres ist weniger gereinigt als Cecekin, besitzt eine schwächere Wirkung auf die Gallenblase ($p < 0,001$) und regt im Tierexperiment die Enzymabgabe des Pankreas weniger an (44). 1 E Cecekin entspricht etwa 3 E Pankreozymin Boots. Es schien daher ratsam, die beiden Mischreize getrennt zu betrachten und aufzuschlüsseln.

aa. Der Sekretin-Cecekin-Reiz

121 normale Sekretin-Cecekin-Tests standen zur Verfügung. Nach Gallegehalt gestaffelt ergeben sich 5 Untergruppen. Ihre statistische Auswertung geht aus Tab. VII hervor.

Trypsin mg		$\bar{x}$	V_c	2-Sigma	p
Bilirubin $\bar{x}$ in mg	7,6 (N=19)	104	32,7%	44-218	$p < 0,01$ $p < 0,005$ $p < 0,25$ $p < 0,05$
	14,4 (N=30)	139	34,5%	70-253	
	24,8 (N=28)	167	23,4%	104-256	
	34,4 (N=18)	180	17,9%	123-252	
	54,8 (N=26)	213	26,0%	128-336	

Tab.VII 121 Sekretin-Cecekin-Tests nach Gallegehalt in 5 Untergruppen gestaffelt mit der statistischen Berechnung der zugehörigen Trypsinmengen. Sekretionsdauer 60 Minuten.

bb. Der Sekretin - Pankreozymin^R - Test.

Bei 204 gesunden Personen wurden je 1 E/Kg KG Sekretin und Pankreozymin Boots zugleich injiziert. Ebenfalls nach Gallegehalt unterteilt

und statistisch berechnet erscheint dieses Kollektiv in Tab. VIII.

Trypsin mg		$\bar{x}$	V_c	2-Sigma log	p
Bilirubin $\bar{x}$ in mg	6,9 (N=72)	109	28,3%	57-192	$p < 0,001$
	14,4 (N=76)	144	11,3%	102-193	
	25,1 (N=31)	164	23,9%	101-254	$p < 0,001$
	42,6 (N=22)	169	23,8%	108-256	$p < 0,7$

Tab. VIII 204 Sekretin-Pankreozymin^R-Tests nach Gallegehalt in 4 Gruppen unterteilt. Statistische Berechnung der Trypsinausscheidung für die einzelnen Gruppen, sowie Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Trypsinmengen. Sekretionsdauer 60 Minuten.

In Abb.6 wurden die gefundenen Trypsinmengen nach allen hormonellen Pankreasreizen gegen den Logarithmus der zugehörigen Bilirubinmengen aufgetragen. Ebenfalls dargestellt sind die logarithmisch berechneten 1-Sigma - und 2-Sigma-Bereiche aller 14 Kollektive.

Auch der umgekehrte Untersuchungsgang bewies, daß bei dem Mischreiz und nach CCK-PZ allein die Enzymsekretion vom gleichzeitigen Gallenfluß abhängt. Aus 54 normalen Cecekintests und 204 Mischreizen gesunder Testpersonen wurden die Fälle zusammengestellt, die in 60 Minuten Trypsinwerte

1. zwischen 140 - 170 mg (N=84)

2. zwischen 190 - 220 mg (N=25)

aufwiesen. Die mittleren Bilirubinmengen dieser beiden benachbarten Kollektive unterschieden sich hochsignifikant ($p < 0,001$).

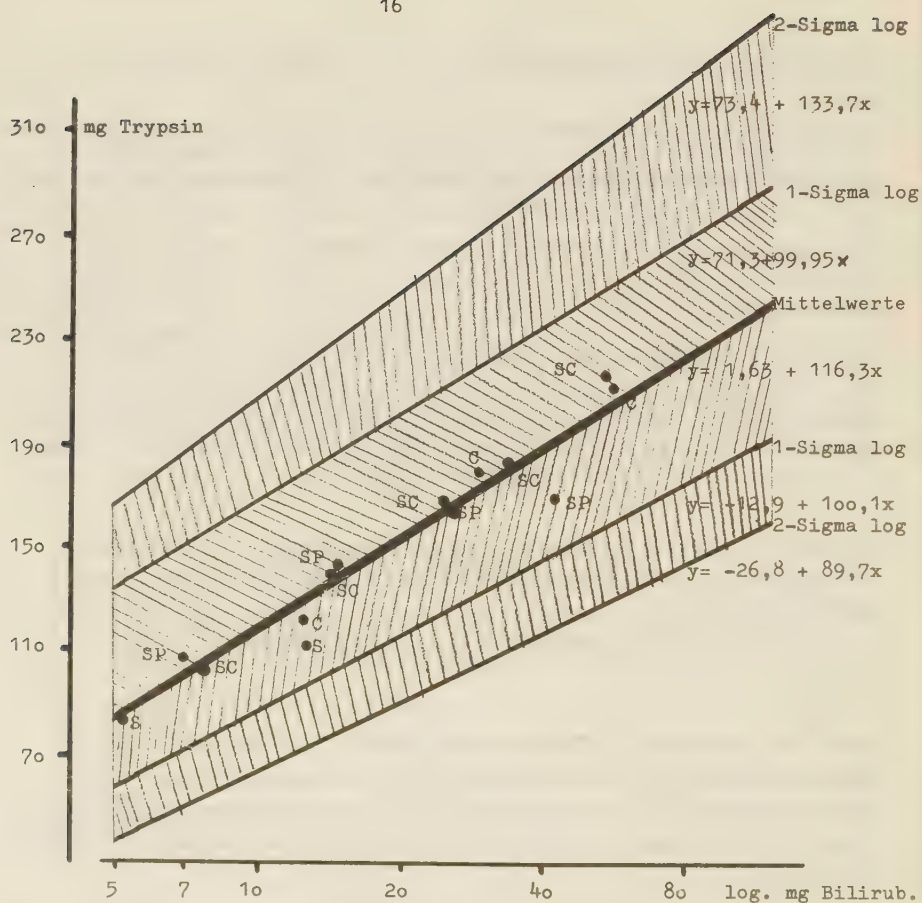


Abb.6 Trypsinabgabe des Pankreas einschließlich des 2-Sigma-Bereichs nach Sekretin(S) -, Sekretin-Cecekin(SC) -, Sekretin-Pankreozymin(SP) -, und Cecekin(C) - Reiz in der Abhängigkeit vom gleichzeitigen Gallefluß. Dargestellt sind die zuvor tabellarisch vorgestellten Untergruppen der einzelnen Reize. Die Trypsinwerte wurden gegen den Logarithmus der zugehörigen Bilirubinmengen aufgetragen. Sekretionsdauer 60 Minuten.

Die zuvor für den CCK-PZ-Test nachgewiesene Galleabhängigkeit der Enzymsekretion gilt im gleichen Maße auch für den Sekretinreiz, obwohl dieses Hormon nur die hydrokinetische Pankreasfunktion stimuliert. Eine Kombination beider Reize bringt trotz des sehr viel höheren Saftflusses nur Enzymmengen, die dem gleichzeitigen Gallefluß nach zu erwarten sind.

VERGLEICH DER GALLEWIRKUNG WÄHREND DER BASALSEKRETION UND NACH SEKRETININJEKTION

Bei den bisher geschilderten Ergebnissen wirkte die Galle immer auf ein hormonell gereiztes Pankreas. Es erhob sich die Frage, ob die Gallewirkung während der Basalsekretion im gleichen Ausmaß besteht wie bei gleichzeitiger parenteraler Hormongabe. Zur Klärung dieser Frage wurde die Enzymsekretion und der Gallefluß der Basalsekretion mit den entsprechenden Werten nach Sekretininjektion verglichen.

Die Untersuchung fußt auf der Basalsekretion von 291 gesunden Personen und der Sekretion in den ersten zwanzig Minuten nach Sekretinegabe bei 36 Gesunden. Wieder wurden die Kollektive entsprechend der Gallebeimengung in den Duodenalsäften unterteilt. Tab. IX zeigt 6 Untergruppen der Basalsekretion, während Tab. X den Sekretinreiz in 4 Gruppen unterteilt zeigt. Für alle Gruppen werden die mittleren Trypsinmengen und deren Variationskoeffizienten angegeben.

Bilirubin x in mg	0,1 n=79	0,56 n=57	1,2 n=37	2,6 n=85	6,0 n=33	11,6 n=10
Trypsin mg x	4,2	11	18	30	45	71
V _c	79%	54%	38%	40%	24%	37%

Tab. IX Die Basalsekretion von 291 Gesunden unterteilt in 6 Gruppen mit steigendem Gallegehalt. Für jedes Kollektiv wird die mittlere Trypsinmenge angegeben und deren Variationskoeffizient.

Bilirubin x in mg	0,1 n=10	2,4 n=10	5,6 n=13	20,3 n=3
Trypsin mg x	8,5	41	62	113
V _c	54%	31%	16%	-

Tab. X 36 Sekretintests nach ihrem Gehalt an Gallebeimengung in 4 Gruppen unterteilt. Statistische Angaben über die jeweilige Trypsinausscheidung. Sekretionsdauer 20 Minuten.

Die Werte aus diesen zwei Tabellen wurden zur graphischen Darstellung in Abb. 7 verwandt.

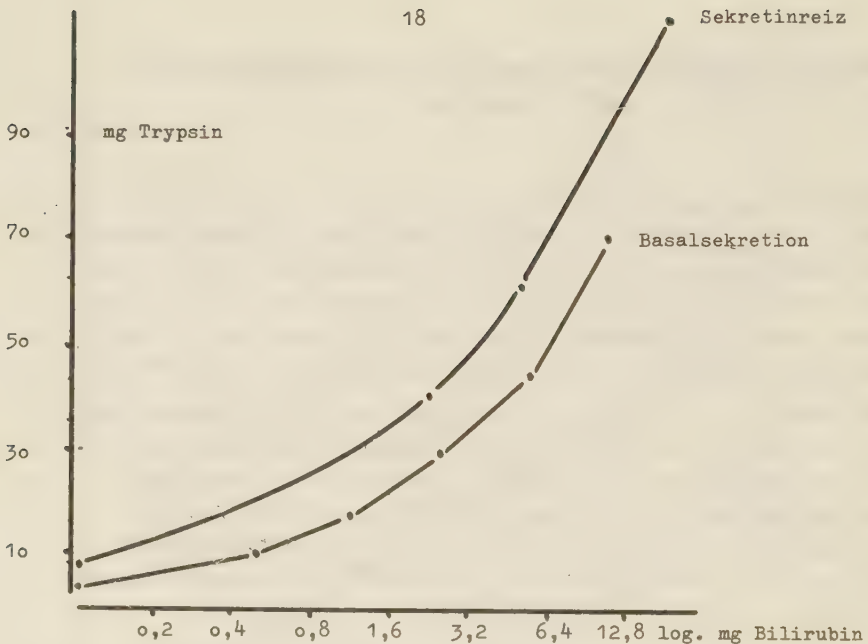


Abb. 7 Abhängigkeit der Trypsinabgabe vom Gallegehalt während der Basalsekretion und in den ersten 20 Minuten nach einer Einheit Sekretin pro Kg Körpergewicht.

Es ergeben sich zwei fast parallele Kurven. Sie differieren nur um maximal 20 mg Trypsin. Da es sich um sehr verschieden starke Populationen handelt, ist dieser Abstand ohne statistische Überprüfung zu gering, um daraus beweisende Schlüsse zu ziehen.

Zwei Paare mit annähernd gleichen Bilirubinmengen (6,0 basal und 5,6 mg nach Sekretin, sowie 2,6 mg basal und 2,4 mg während des Sekretintests) wurden daher gewählt, um zu prüfen, ob sich die abgegebenen Trypsinmengen bei diesen zwei Paaren unterscheiden.

Es fanden sich höchstsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$ und $p < 0,005$) zwischen beiden Sekretionsverläufen. Das heißt, bei gleichem Gallegehalt im Duodenum scheidet das Pankreas nach Sekretinreiz statistisch gesichert deutlich höhere Trypsinmengen aus als während der Basalsekretion.

WIRKUNG VON GETROCKNETER RINDERGALLE AUF DAS PANKREAS

Die bisher beschriebene Dosisabhängigkeit zwischen Gallefluß und ekbolischer Pankreassekretion ließ die Frage aufkommen, ob Galle allein die Sekretion der Drüse anregt und welche Gallenmengen nötig sind, um Enzymausscheidungen wie nach parenteraler Hormongabe zu erreichen.

Zur Klärung dieser Fragestellung verwandten wir Standardmengen getrockneter Rindergalle. Ihre Zusammensetzung wurde unter Methodik beschrieben. Das Präparat wurde in 20 ml Leitungswasser gelöst und intraduodenal durch die Sonde verabreicht. Bei einem Teil der Personen trat leichter Brechreiz auf, der sich durch langsame Applikation vermeiden ließ. Gelegentlich wurde über dumpfen Oberbauchschmerz geklagt. Auffallend war die regelmäßige Auslösung einer kräftigen Peristaltik des Duodenum, die die Sonde deutlich tiefer treten ließ. Eine vermehrte Peristaltik hatten wir auch schon während der CCK-PZ-Tests beobachtet, bei denen die Sonde ebenfalls häufig tiefer trat. Nach Adlerkreuz (1) tritt Peristaltik immer dann auf, wenn Galle das Duodenum erreicht.

6 Personen wurde im Laufe eines Tests Trockengalle in Mengen von 2, 4 und 6 g intraduodenal verabreicht. Alle Dosen regten die Pankreassekretion an. Abb. 8 gibt die Wirkung der steigenden Dosen wieder. Sowohl Saft als auch die Enzyme wurden dosisabhängig vermehrt ausgeschüttet.

Die Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede zwischen den Sekretionsraten nach den verschiedenen TG-Dosen ergab eine Signifikanz. Die p-Werte sowohl für Saft als auch für alle Enzyme schwankten zwischen $p < 0,01$ und $p < 0,05$.

Im Vergleich zu einem parenteralen ekbolischen Sekretionsreiz sind die Duodenalsäfte nach TG-Gabe in der ersten Sammelperiode oft zäh-viskös und inhomogen, durch die Rindergalle getrübt und etwas verfärbt. Die Reaktion und Bestimmung der Enzyme wird dadurch aber nicht beeinflusst. Die beiden nächsten Fraktionen bestehen dann wieder aus klarem Sekret.

6 g TG entsprechen in ihrer Wirkung auf die Pankreassekretion etwa einem Mischreiz. Tab. XV und Tab. XVI.

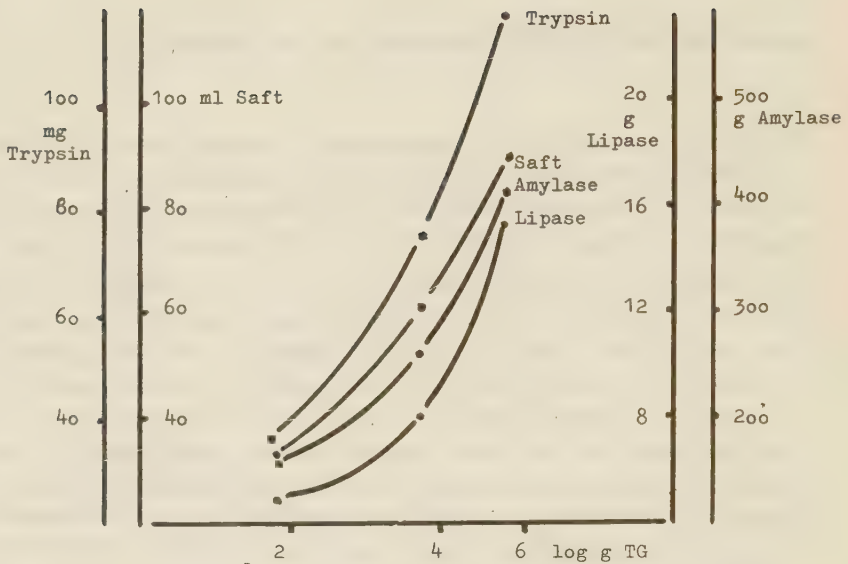


Abb.8 Wirkung steigender Mengen von Trockengalle auf Saft- und Enzymabgabe des Pankreas. Sekretionsdauer 20 Minuten. N=6

Aus diesem Grunde wurden weitere Normalpersonen mit dieser Trockengallendosis untersucht. Der mittlere Sekretionsablauf nach 6 g TG ist in Abb.9 dargestellt. Es handelt sich um Mittelwerte aus 141 Tests.

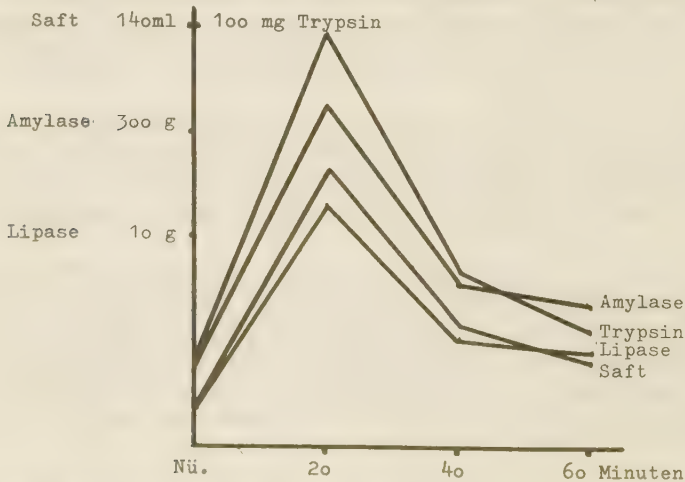


Abb.9 Mittlerer Sekretionsablauf nach intraduodenaler Verabreichung von 6 g Trockengalle. Sekretionsdauer 60 Min. N=141

Die größten Saft- und Enzymmengen werden in den ersten 20 Minuten nach dem Reiz ausgeschieden. Im Verlauf einer Stunde ist die Sekretion noch nicht ganz zum Basalniveau zurückgekehrt.

Statistisch ausgewertet wurden die 20-Minuten-Fraktion (Tab.XI) und die 60-Minuten-Sammelperiode (Tab.XII). In Tab. XIII und Tab. XIV werden Sekretionswerte nach TG mit den entsprechenden Fraktionen des Mischreizes verglichen.

N=141	Volumen ml	Bilirub. mg	Amylase g	Lipase g	Trypsin mg
$\bar{x} \pm SD$	106 33	7,2 --	325 111	11,9 4,7	97 33
V_c	31,1%	90,0%	31,5%	39,8%	33,9%

Tab. XI Normale Pankreassekretion in den ersten 20 Minuten nach einem TG-Reiz und ihre statistische Berechnung. N=141

N=141	$\bar{x}$	V_c	log. 2-Sigma-Bereich
Saft ml	184	28,5%	100 - 310
Bilirub. mg	12,0	69,2%	1,6 - 57,3
Bikarb. max. mval/l	52	33,1%	25 - 95
Bikarb.ges. mval.	7,1	52,3%	2,5 - 16,9
Amylase g	608	26,2%	348 - 999
Lipase g	21,3	32,4%	10,9 - 37,8
Trypsin mg	165	26,5%	97 - 264

Tab. XII Normale Sekretion des Pankreas nach i.d.Gabe von 6 g TG Sekretionsdauer 60 Minuten. N=141

20 Min	6 g TG	$\bar{x}$ und V_c	Sekretin-CCK/PZ	$\bar{x}$ und V_c
Saft ml	106	31,1%	102	26,3%
Bilirub. mg	7,2	90,0%	16,0	88,1%
Amylase g	325	31,5%	509	42,0%
Lipase g	11,9	39,8%	13,8	37,6%
Trypsin mg	97	33,9%	99	33,4%

Tab. XIII Vergleich der Pankreassekretion nach 6 g TG intraduodenal und nach Mischreiz. Sekretionsdauer 20 Minuten.

60 Min.	6 g TG			Sekretin-CCK/PZ		
N=141	x	V _c	2-Sigma	x	V _c	2-Sigma
Saft ml	184	28,5%	100-310	196	26,8	123 - 321
Bilirub. mg	12,0	69,2%	1,6-57,3	19,0	80,5%	1,4 - 62,8
Bik.max. mval/l	52	33,1%	25 - 95	100	15,2%	71 - 141
Bik. ges. mval	7,1	52,3%	2,5-16,9	16,6	29,6%	9,6 - 28,3
Amylase g	608	26,2%	348-999	820	36,1%	366 - 1743
Lipase g	21,3	32,4%	10,9-37,8	19,6	38,0%	10,5-37,5
Trypsin mg	165	26,5%	97 - 264	144	27,7%	98 - 228

Tab.XIV. Vergleich der Pankreassekretion nach 6 g TG intraduodenal und nach Sekretin-CCK/PZ in Dosen von je 1 E/Kg i.v. Sekretionsdauer 60 Minuten N=141.

Bei der weitgehenden Ähnlichkeit dieser beiden Tests fällt der Unterschied in der maximalen Bikarbonatkonzentration und Bikarbonatgesamtmenge besonders auf. Die Saftabgabe dagegen ist bei beiden Reizen fast identisch.

Weiter geht aus der Aufstellung hervor, daß die Schwankungsbreite für Saft- und Enzymabgabe des Pankreas nach Trockengallengabe kaum geringer ist, als nach Mischreiz. Wenn diese Variationskoeffizienten methodisch bedingt sind, dann müßte bei wiederholter Trockengallengabe bei den gleichen Personen eine ungenügende Reproduzierbarkeit der Reizantwort bestehen.

Wiederholte Trockengallengabe erhielten insgesamt 18 Probanden. Bei einem Teil der Fälle wurde TG zweimal im Verlaufe eines Tests verabreicht. Bei der Mehrzahl der Patienten lag bis zu einem halben Jahr zwischen den Untersuchungen. Tab.XV gibt das Ergebnis der Berechnung wieder. Die Reproduzierbarkeit der hydrokinetischen Pankreasfunktion wurde mit Hilfe des Saftflusses geprüft. Über das Verhalten der exkretorischen Funktion der Drüse nach wiederholtem TG-Reiz gibt der Korrelationskoeffizient der resultierenden Trypsinmengen Aufschluß.

Reiz	Saft	Trypsin
6 g TG/20 ml H ₂ O	r = 0,842	r = 0,814

Tab. XV Reproduzierbarkeit des TG-Tests mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten für Saft und Trypsin berechnet. N=18

Es besteht eine starke Korrelierbarkeit, weshalb der TG-Test als gut korrelierbar zu bezeichnen ist.

Um zu prüfen, ob die Schwankung der Pankreassekretion nach TG-Reiz bei den einzelnen Personen auf der unterschiedlich starken Beimengung endogener Galle im Duodenum beruht - nach TG-Gabe kontrahiert sich bei fast allen Personen die Gallenblase - wurde das Trockengallenkollektiv nach der Stärke der Bilirubinbeimengung in 5 Untergruppen geteilt. Trockengalle selbst enthält 0,12% Bilirubin, d.h. in 6 g dieser Substanz sind nur 0,7 mg Bilirubin enthalten.

Tab. XVI zeigt das aufgeschlüsselte Kollektiv.

Bilirubin mg	x	3,7	9,5	15,2	21,6	37,8
	x	147	153	179	191	198
Trypsin mg	V _c	21,7%	21,4%	26,6%	25,5%	25,8%
	p	p < 0,5	p < 0,02	p < 0,4	p < 0,8	

Tab. XVI Normale Trockengalle-Tests nach der Stärke des gleichzeitigen Flusses endogener Galle in 5 Unterkollektive geteilt. Sekretionsdauer 60 Minuten.

Auch nach Trockengalle besteht demnach noch eine deutliche Abhängigkeit der Trypsinausscheidung vom Fluß der eigenen Galle. Signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den einzelnen Untergruppen allerdings nicht nachweisen. Die Variationskoeffizienten sind zum Teil erheblich kleiner als im Gesamtkollektiv.

Abb. 10 zeigt, daß die Trypsinausscheidung nach Trockengalle auch ohne nennenswerten Gallenblasenreflex bereits sehr hoch ist, sich aber durch die gleichzeitige Sekretion eigener Galle noch merklich steigern läßt.

6 g TG gelöst in 20 ml Wasser ergeben eine stark hypertone Lösung. 6 g Rohrzucker oder Glukose, in der gleichen Flüssigkeitsmenge zur Lösung gebracht, regten intraduodenal verabreicht in 4 Fällen, bei denen kein Gallenblasenreflex auftrat, die Pankreassekretion nur geringgradig an. Auch 20 ml einer 6,2 fach hypertonen NaCl-Lösung bewirkten vom Duodenum aus bei 3 Probanden keinen signifikanten Anstieg der Pankreassekretion.

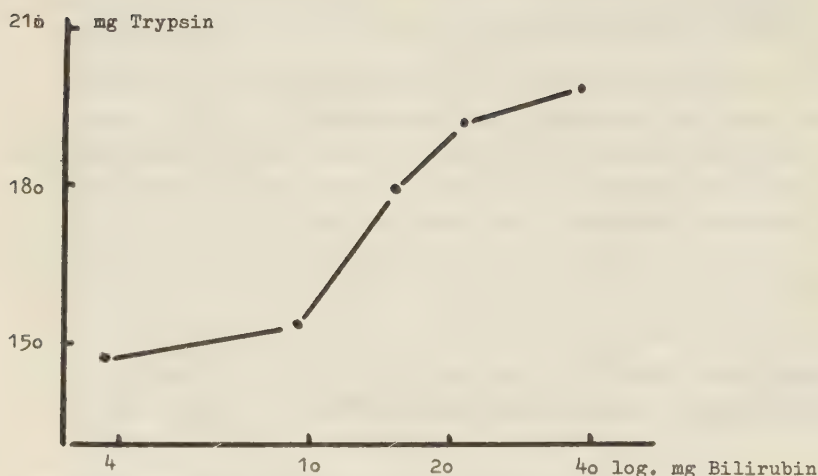


Abb. 10 Abhängigkeit der Trypsinausscheidung nach Trockengallenreiz vom gleichzeitigen Fluß endogener Galle. Sekretionsdauer 60 Minuten.

DIE KOMBINATION VON SEKRETIN MIT INTRADUODENALER GABE VON RINDER- GALLE (TG)

Kombiniert wurde die intraduodenale Gabe von Trockengalle mit einer intravenösen Injektion von Sekretin (1 E/Kg KG). Es ließ sich eine weitere Steigerung der gesamten Pankreassekretion erreichen. Abb.11 zeigt den typischen Sekretionsverlauf nach diesem Reiz.

Die Sekretion des Pankreas wird durch diesen Reiz sehr stark stimuliert und hält länger an, als bei den anderen beschriebenen Untersuchungsanordnungen. Besonders der Saftfluß ist sehr hoch. Bemerkenswerterweise werden Bikarbonatkonzentrationen gemessen, die denen nach Sekretin-Reiz allein gleichen. Das Niveau der Basalsekretion ist nach Verlauf einer Stunde noch nicht wieder erreicht. Die 29 normalen Tests mit dieser Reizanordnung wurden statistisch berechnet und die Ergebnisse in Tab. XVII dargestellt.

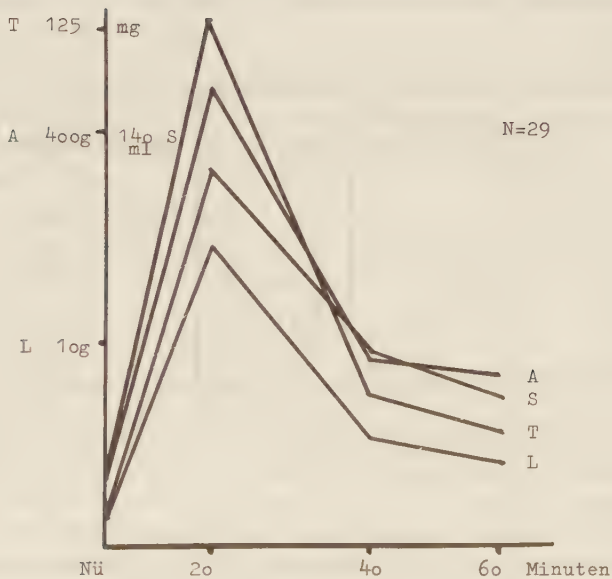


Abb.11 Typischer Sekretionsablauf nach dem kombinierten Reiz mit 6g Trockengalle und 1 E Sekretin pro Kg. Dargestellt sind die Mittelwerte. Symbole: A=Amylase, L=Lipase, S=Saft und T=Trypsin. Sekretionsdauer 60 Minuten. N=29

N=29	x	$\pm$	SD	V _c	2-Sigma log
Saft ml	278		46	16,5%	196 - 384
Bilirubin mg	8,4		-	64,6%	1,2- 32,6
Max.Bikarb. mval/l	96		18	19,2%	63 - 140
Bikarb.ges. mval	21,7		4,7	21,6%	13,9- 32,6
Amylase g	799		211	26,4%	457 - 1310
Lipase g	23,1		6,3	27,1%	13,2- 37,7
Trypsin mg	193		47	24,4%	118 - 298

Tab. XVII Normale Pankreassekretion nach Kombination von intraduodenaler Verabreichung von 6 g TG mit einer i.v.Gabe von 1 E Sekretin/Kg. Statistische Auswertung der 60-Minuten-Sekretion. N=29.

In Tab. XVIII wird die mittlere Pankreassekretion nach Sekretin-Trockengallereiz mit den Mittelwerten der Sekretion nach Trockengalle allein verglichen.

60 Min.	6 Gramm TG N=141		1 E/Kg Sekretin + TG N=29
Saft ml	184	$p < 0,001$	278
Max. Bikarb. mval/l	52	$p < 0,001$	96
Amylase g	608	$p < 0,001$	799
Lipase g	21,3	$p < 0,05$	23,1
Trypsin mg	165	$p < 0,001$	193

Tab. XVIII Vergleich der mittleren Pankreassekretion nach der Gabe von Sekretin (1 E/Kg) i.v. mit 6 g TG i.d. und der Sekretion nach TG allein. Sekretionsdauer jeweils 60 Minuten.

Die vergleichende Betrachtung der beiden Reize zeigt, daß sowohl zwischen den Saftmengen und den Enzymabgaben als auch besonders zwischen den Bikarbonatkonzentrationen hochsignifikante Unterschiede bestehen.

DISKUSSION

Der Nachweis der dosisabhängigen Wirkung der Galle auf die ekbolische Pankreassekretion (14) macht deutlich, daß zwischen Gallensystem und Pankreas nicht nur enge topographische sondern auch funktionelle Zusammenhänge bestehen. Verdauungsphysiologisch bedeutet dies, je größer der Gallenblasenreflex ist, desto größer ist die Verdauungsleistung der Bauchspeicheldrüse. Klinisch gesehen ergibt sich aus dieser Erkenntnis, daß der Ausfall der Gallenblase oder jede Verminderung des Galleflusses zu einer Minderabgabe von Verdauungsenzymen führt.

Berücksichtigt man die Galleabhängigkeit der Enzymsekretion des Pankreas, so findet sich die Erklärung für die hohen Enzymmengen nach dem CCK-PZ-Reiz in der immer auftretenden starken Kontraktion der Gallenblase.

Die Tatsache, daß die gesamte Pankreassekretion nach einer zweiten CCK-Pz-Injektion signifikant niedriger ist, als nach der ersten, könnte außer dem schwächeren Gallenblasenreflex noch weitere Gründe haben. Es wäre daran zu denken, daß das Pankreas in seiner Leistung erschöpfbar ist. Zwei sehr starke Sekretionsreize wurden im Abstand von 60 Minuten verabreicht, diese Anforderung übersteigt möglicherweise die Leistungsfähigkeit des Organs, und die Zeit zwischen den zwei Injektionen könnte für eine reproduzierbare Reizantwort der Drüse nicht ausreichen. Widerlegt wird diese Möglichkeit dadurch, daß nach zusätzlicher intraduodenaler Gabe menschlicher Blasengalle vor der zweiten Injektion der Sekretionsabfall ausbleibt.

Ein weiterer Grund könnte ein zusätzlicher 'washing out effect' nach dem ersten Reiz sein. Agren und Lagerlöf (2) haben diesen Effekt für den Sekretintest postuliert. Sie waren der Ansicht, daß in den Pankreasgängen liegende Enzyme durch den ersten hydrokinetischen Sekretionsreiz ausgeschwemmt werden und dadurch eine zu hohe Enzymabgabe vorge-täuscht wird.

Am Hund läßt sich ein derartiger Effekt nachweisen (28), beim Menschen dürfte er aber keine Rolle spielen. Im Gegensatz zu diesem Tier besitzt er vermutlich eine kontinuierliche Sekretion, zumindest weisen Sondenuntersuchungen über mehr als 100 Minuten und Befunde an Patienten mit Fisteln darauf hin (12). Die während der Basalsekretion auf-

tretenden Saftmengen von ca. 17 ml/20 Minuten müßten ausreichen, die in Ruhe produzierten Enzyme in das Duodenum gelangen zu lassen. Ein Beweis für diese Annahme und gegen einen 'washing out effect' beim Menschen ist der Befund, daß fast gallefreie Duodenalsäfte nach Sekretinreiz bei hohem Saftfluß extrem arm an Enzymen sind (14). Im Durchschnitt weisen diese Proben nur 8 mg Trypsin in 20 Minuten auf, während sich die Menge bei gallefreier Basalsekretion auf 4 - 5 mg/20 Min. beläuft.

Als wahrscheinlichste Ursache für die unterschiedliche Sekretion des Pankreas nach wiederholter CCK-PZ-Injektion bleiben die durchweg schwächeren Gallenblasenreflexe nach dem zweiten Reiz, die die Sekretion der Drüse deutlich geringer anregen.

Vergleicht man die Wirkung der verschiedenen hormonellen Reize auf das Pankreas unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Galleflusses, so ergibt sich ein bemerkenswerter Befund. Bei identischem Gallegehalt im Duodenum weisen Sekrete von Sekretintests fast die gleichen Trypsinmengen auf wie die nach CCK-PZ- oder Mischreiz. Sekretin aber ist bekanntlich nur ein Stimulus für die Saft- und Bikarbonatabgabe des Pankreas, beeinflußt hingegen nicht die Enzymsekretion der Drüse. Auch die Tatsache, daß gallefreie Duodenalsäfte während eines Sekretintests sehr arm an Enzymen sind ist Beweis, daß Sekretin deren Abgabe nicht anregt.

Die Erkenntnis, daß sich die lineare dosisabhängige Wirkung der Galle auch auf die Enzymabgabe nach Sekretininjektion erstreckt, weist darauf hin, daß das Hormon CCK-PZ beim Menschen möglicherweise nur eine geringe spezifische Wirkung auf das Pankreas hat und daß den Hauptangriffspunkt die Gallenblase bildet. Erst deren Kontraktion würde die Sekretion der Drüse stark anregen. Möglicherweise ist die Ursache dafür entwicklungsgeschichtlich begründet, denn Gallenblase und Pankreas entstammen der gleichen Anlage.

Eine derartige Theorie widerspricht aber Tierexperimenten (Hund und Schwein), bei denen sich nach Ableitung der Galle eine eindeutige Dosiswirkungskurve des Hormons CCK-PZ auf die Enzymabgabe des Pankreas erstellen läßt (31,44).

Es ist aber denkbar, daß der Mensch auf das Pankreozyminpräparat, das aus Schweine- und Hundedarm extrahiert wird, nur schwach anspricht und allein die Cholecystokininkomponente ihre volle Wirkung entfaltet.

Möglicherweise setzt dann die Galle dosisabhängig endogenes Pankreozymin frei, das viel stärker wirkt als parenteral zugeführtes. Zusammensetzung und Wirkung des Hormons wären demnach für die einzelnen Spezies unterschiedlich. Beim gesunden Menschen ist es bemerkenswerterweise nie erreichbar, die Wirkung des ekbolischen Hormons CCK/PZ ohne gleichzeitigen Gallefluß in das Duodenum zu prüfen. Die diskutierten Theorien lassen sich daher nicht direkt bestätigen oder widerlegen.

Außer einer eventuellen Freisetzung endogenen Pankreozymins muß aber noch ein anderer Wirkungsmechanismus der Galle diskutiert werden. Das schlagartige Einsetzen der Pankreassekretion nach Trockengallengabe läßt an ein reflektorisches Geschehen denken. Das Pankreas wird in seiner Enzymabgabe stark nerval beeinflusst, wie bereits frühe Untersuchungen ergaben (35). Durch die Entdeckung der Hormone Sekretin und Pankreozymin verlor diese Tatsache an Interesse. Grossmann (19) wies jedoch zu Recht auf die völlig ungeklärten Zusammenhänge zwischen nervalen und hormonellen Einflüssen auf das Pankreas hin. Es wäre also denkbar, daß Galle einen cholinergischen Reiz hervorruft, der entweder an oder in der Pankreaszelle wirkt, die Synthese oder auch nur die Extrusion von Enzymen fördert. Man kann aber auch der Ansicht von Thomas und Crider (46) folgen, die einen potenzierenden Effekt von Vagusreizen auf die Hormonwirkung postulierten. Ähnliche Ansichten vertreten auch Gayet et al. (18).

Falls die Wirkung der Galle auf einem nervalen cholinergischen Wirkungsmechanismus beruht, dann müßte sie durch atropinartige Substanzen hemmbar sein. Forell et al. (15) berichten über eine signifikante Minderung der Pankreassekretion, wenn 20 Minuten vor der Trockengallenapplikation 0,5 mg Atropin i.v. injiziert wurden. Dieser Befund spräche für einen nervalen Wirkungsmechanismus der Galle. Er würde auch eine Erklärung dafür geben, daß bis auf Melanby alle Untersucher keine Wirkung der Galle auf die Pankreassekretion im Tierexperiment nachweisen konnten. Bei den narkotisierten Tieren war der Parasympathikotonus naturgemäß stark herabgesetzt und nervale Reize konnten ihre Wirkung nur unzureichend entfalten.

Andererseits gelang es Forell et al. (15) nicht, die Wirkung der Galle durch Atropin ganz zu hemmen. Das könnte auf einer zu geringen Dosis dieser Substanz beruhen, oder aber die Galle wirkt sowohl durch Hor-

mondfreisetzung als auch auf nervalem Wege und nur letztere Komponente läßt sich durch Atropin hemmen.

Das Gemisch CCK-PZ würde demnach zum größeren Teil auf das Pankreas nur sekundär über einen Gallenblasenreflex, der ~~immer~~ auftritt, wirken und erst die Galle würde auf hormonellem und nervalem Wege die Pankreassekretion anregen.

Bereits erwähnte mögliche Unterschiede zwischen einzelnen Spezies sind eventuell auch die Ursache der unterschiedlichen Wirkung endogener Galle und zugeführter Rindergalle beim Menschen. Selbst nach Dosen von 6 g Rindergalle intraduodenal zeigte sich noch eine deutliche Abhängigkeit der Enzymabgabe vom gleichzeitigen Fluß endogener Galle

Gegenüber den bisher diskutierten Theorien dürfte der Resorption von Gallebestandteilen keine große Bedeutung zukommen. Das spontane Einsetzen der Sekretion nach der Gabe von Trockengalle schließt diese Möglichkeit weitgehend aus. Borgström (5) wies mit Hilfe isotopenmarkierter Gallensalze nach, daß sie erst im unteren Ileum resorbiert werden. Falls den Gallensalzen eine wichtige Rolle beim Wirkungsmechanismus zukäme, müßte daher der Wirkungseintritt sehr viel langsamer erfolgen.

Die Wirkung von Osmose konnte durch unsere Untersuchungen nur unzureichend ausgeschlossen werden.

Nach Trockengallengabe kommt es nicht nur zu einem starken Anstieg der Enzymabgabe der Bauchspeicheldrüse, sondern gleichzeitig erfolgt auch ein erheblich verstärkter Saftfluß. Der niedrige Bikarbonatgehalt dieses Saftes - ähnlich wie nach dem CCK-PZ-Reiz - ist ein Hinweis, daß es sich dabei nur zum Teil um Pankreassekret handelt, denn bisher gibt es keinen Beweis, daß Saft und Bikarbonat vom Pankreas dissoziiert sezerniert werden können. Da die Trockengallenlösung auch nicht sauer ist, vielmehr einen pH um den Neutralpunkt besitzt, kann auch kein Bikarbonat durch Neutralisationsreaktionen verbraucht worden sein. Ferner deutet besonders die zäh-visköse Konsistenz des Duodenalsaftes nach TG darauf hin, daß es sich um Duodenalsekret handeln könnte, denn Pankreassekret ist nicht viskös. Es kann sich nur um eine Sekretbeimengung der Brunnerschen Drüsen handeln, die sowohl mechanisch als auch chemisch und besonders nerval über den Plexus Auerbach zur Sekretion angeregt werden. Ihr

Produkt ist sehr mucinreich, genaue Angaben über das Sekretionsvermögen dieser Drüsen fehlen bisher in der Literatur.

Die erhebliche Wirkung der Trockengalle auf die gesamte Pankreassekretion wirft die Frage auf, ob die verabreichten Dosen im physiologischen Bereich liegen.

Nach Untersuchungen von Frerichs (16) und von v. Gorup-Besanez (51) beträgt der Gehalt an Festsubstanz in der Blasengalle rund 10% - 14%. Nimmt man weiter ein mittleres Volumen der Gallenblase von 40-50 ml an (30), während der Mahlzeit eine Kontraktion auf das halbe Volumen (30), so errechnet sich ein physiologisches Angebot von 3,5 g Trockensubstanz im Duodenum. Unsere Dosis würde daher mit 6 g doppelt so hoch sein. Das entspricht etwa der Menge einer gefüllten Gallenblase. Ein Teil der gelegentlich geklagten Beschwerden sind eventuell darauf zurückzuführen, daß diese Dosis die Darmwand reizt. Die verabreichte Menge führte eventuell bei einem Teil der Probanden zu einer kurzfristigen Beschleunigung der Darmpassage. Im Laufe von mehr als 300 Tests wurden aber nie ernstere Nebenwirkungen beobachtet.

Aus dem Vergleich der Enzymabgabe während der Basalsekretion und nach Sekretininjektion, sowie nach TG und nach der Kombination von TG mit Sekretin ergaben sich signifikant höhere Sekretionsraten, wenn Sekretin zusätzlich injiziert wurde. Daraus ist zu schließen, daß für eine optimale Wirkung ekbolischer Reize, besonders von Galle, eine Vorstimulierung mit Sekretin erforderlich ist. Das erinnert an Befunde Kuroyanagis (25), der besonders ausgeprägte Sekretionssteigerungen nach i.v. verabreichten Gallensalzen beim Hund sah, wenn gleichzeitig Sekretin infundiert wurde. Sekretin scheint die Ansprechbarkeit der Parenchymzellen auf ekbolische Reize zu erhöhen und die Drüse dadurch zu optimaler Reizantwort zu befähigen. Möglicherweise beruht dieser Effekt des Sekretins auf seiner Fähigkeit, die Durchblutung des Pankreas erheblich zu steigern (8,9,26),

Aus der Bedeutung des Gallefaktors auf die Pankreassekretion von Enzymen ergibt sich, daß er auch bei allen hormonellen klinischen Funktionstests in Rechnung gestellt werden muß, wenn sie auf Grund der Enzymabgabe Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Drüse ermöglichen sollen. Es genügt nicht, Normalwerte zu errechnen. Mehr Aussagekraft

besitzt die Dosiswirkungskurve der Galle bei den Tests, einschließlich der 2-Sigma-Schwankung, die jeder Gallemenge ein bestimmtes Enzymsoll zuordnet. In Fällen mit ungenügendem Gallenblasenreflex ist der TG-Reiz zu empfehlen, der eine Differenzierung zwischen einer Störung im biliären System und einer echten Pankreasinsuffizienz ermöglicht, da er gleichzeitig eine Gallesubstitution und einen starken Reiz auf das Pankreas darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde die Pankreasfunktion von 56 gesunden Personen nach intravenöser Verabreichung des ekbolischen Sekretionshormons Pankreozymin-Cholecystokinin in Dosen von 1 E/Kg Körpergewicht. Es fand sich eine Steigerung der Saftabgabe und eine hochsignifikante Vermehrung der Enzymsekretion. Gleichzeitig kam es immer zu einer Kontraktion der Gallenblase. Die Enzymsekretion des Pankreas nach diesem Reiz war linear dosisabhängig vom Logarithmus der Konzentration und der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Galle.
2. Die gleiche Dosiswirkungskurve der Galle auf die Enzymabgabe der Bauchspeicheldrüse fand sich auch nach Reizung der Drüse mit Sekretin (1 E/Kg), das nur die Saft- und Bikarbonatabgabe dieses Organs stimuliert. In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, daß die spezifische Wirkung des Hormons Pankreozymin beim Menschen möglicherweise relativ gering ist und der eigentliche ekbolische Reiz für das Pankreas von der Galle ausgeht.
3. Wiederholte CCK-PZ (Cholecystokinin-Pankreozymin)-gaben in Laufe einer Untersuchung zeigte, daß nach der zweiten Injektion die Enzymsekretion in dem Maße zurückgeht, in dem der Gallefluß geringer wird.
4. Durch die Sonde in das Duodenum verabreichte Rindergalle regte die gesamte Pankreassekretion dosisabhängig an. Nach Dosen von 6 g entsprach die Sekretion der nach hormonellem Mischreiz mit Sekretin und CCK-PZ in Dosen von je 1 E/Kg i.v. Für die Wirkung der Galle wird ein nervaler und ein hormonaler Mechanismus diskutiert.
5. Auch nach dem Reiz mit Trockengalle wurde noch eine deutliche Abhängigkeit der Enzymabgabe vom gleichzeitigen Fluß endogener Galle beobachtet.
6. Eine Kombination des Trockengallereizes mit der intravenösen Verabreichung von 1 E Sekretin/Kg bewirkte eine signifikant höhere Pankreassekretion als nach Trockengalle allein.
7. Gleiche Galle Mengen im Duodenum bewirken im Laufe eines Sekretintests verglichen mit der Basalsekretion eine signifikant höhere Enzymabgabe des Pankreas. Diskutiert wird als Grund eine verbesserte Durchblutung der Drüse nach Sekretininjektion.

Literaturangabe

- 1 Adlerkreuz, E. Effect of Cholecystokinin on Duodenal Tonus
and Motility. Acta Med. Scand. 167, 339 1960.
- 2 Agren, G. and Lagerlöf, H. The Pancreatic Secretion in Man after
Intravenous Administration of Secretin.
Acta Med. Scand. Vol. XC, fasc. I-III 1936.
- 3 Babkin, B.P. Secretory Mechanism of the Digestive Glands.
Hoerber, New York 1950.
- 4 Best, Ch. and Taylor, N. The Physiological Basis of Medical Prac-
tise. 8. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore.
- 5 Borgström, B. , Lundt, G. and Hofmann, A. The Side of Absorption
of Conjugated Bile Salts in Man. Gastro-
enterology 45, 229, 1963.
- 6 Boyden, E.A. Analysis of Reaction of Human Gall Bladder
to Food. Anat. Rec. 40, 147 1928.
- 7 Burton, P. and Harper, A.A. The Use of Secretin and Pancreozy-
min in Man. Gastroenterologia 86, 463 1956.
- 8 Delaney, J.P. and Custer, N.J. Gastrointestinal Bloodflow in
the Dog. Circulation Res. 17, 1956.
- 9 Delaney, J.P. and Grimm, E. Drug Influence on Pancreatic
Bloodflow. Fed. proc. 23, 352, 1964.
- 10 Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen. 6. Aufl. Heraus-
geber J.R. Geigy A.G. Basel 1960.
- 11 Dreiling, D.A. The Technique of the Secretintest: Normal
Ranges. J. Mount Sinai Hosp. Vol. XXI, 6, 1955
- 12 Dreiling, D.A., Janowitz, D. and Perrier, Cl. Pancreatic Inflam-
matory Disease. Harper & Row, Publihers.
- 13 Drugstedt, L.R. and Woodbury, H.A. The Relation of Bile to the
Secretion of Pancreatic Juice. Am. J.
Physiol. 107, 1934.
- 14 Forell, M.M., Stahlheber, H. und Scholz, F. Galle als Reiz der En-
zymsekretion des Pankreas. Dtsch. Med. Wschr. 90
- 15 Forell, M.M. und Stahlheber, H. Gallefluß und Pankreassekretion.
Klin. Wschr. 44, 1184 1966.
- 16 Frerichs, K. Zit. aus Herral, O.H. Bile, its Toxity and
Relation to Disease. Chicago University Press
Chicago 1938.

- 17 Frisk, A.R. and Welin, G. The external Pancreatic Secretion and the Discharge of Bile During Hypoglycemia Following Intravenous Administration of Insulin. *Acta Med. Scand.* 91, 170 1937.
- 18 Gayet, R. and Guillaumie, M. Sur les modifications de l'excretion pancreatique consecutive a l'hypoglycemia des centres encephaliques. *Compt. rend. Soc. de biol.* 105, 273, 1930.
- 19 Grossmann, M.I. Nerval and Hormonal Regulation of the Pancreatic Secretion. Ciba Foundation. Symposium on the Exocrine Pancreas. London 1962.
- 20 Harper, A.A. and Raper, H.S. Pancreozymin, a Stimulant of the Secretion of Pancreatic Enzymes in Extracts of the Small Intestine. *J. Physiol.* 102, 115 1943.
- 21 Ivy, A.C. and Oldberg, E.A. A Hormonal Mechanism for Gall - bladder Contraction and Evacuation. *Am.J. Physiol* 86, 1928.
- 22 Jendrassik, L and Cleghorn, R.A. *Biochem. Zschr.* 289, 1 1936.
- 23 Jorpes, E. and Mutt, V. Cholecystokinin and Pancreozymin one Single Hormone? *Acta Physiol.Scand.* 66, 1966
- 24 Jorpes, E. Brief an die Drug and Food Administration, Department of Health and Welfare, Washington D.C. vom 25.1.1967.
- 25 Kuroyanagi, Y. Chiles, T. and Necheles, H. Effect of Biles Salt on Pancreatic Secretion of the Dog. *Am. J. Physiol.* 203, 241 1962.
- 26 Kuznetsova, E.K. Characteristic of Blood Supply During Different Phases of the Activity. *Fed.proc.* 22 II 99 1963.
- 27 Lagerlöf, H. Pancreatic Function and Pancreatic Disease Studied by Means of Secretin. Stockholm and New York 1942.
- 28 Lin, T.M. and Ivy, A.C. Relation of Secretin to the Parasympathetic Mechanism for Pancreatic Secretion. *Am.J.Physiol.* 189, 2 1957.
- 29 Lueth, H.C. and Ivy, A.C. *J.A.M.A.* 89, 1030 1927
- 30 Marks, I.N. Changes in the Icteric Index of the Duodenal Aspirate after the Injection of Secretin and Pancreozymin. *Gastroenterology* 37, 73 1959.

- 31 Meier, B. Dissertation München 1968. In Vorbereitung.
- 32 Melanby, J. The Mechanism of Pancreatic Secretion - The Function of Secretin. J.Physiol.60,85 1925.
- 33 Melanby, J. The Secretion of Pancreatic Juice. J.Physiol. 61, 419, 1926.
- 34 Mutt, V. and Jorpes, E. Biochem.Biophys.Res.Comm. Im Druck.
- 35 Pavlov, I.P. The Work of the Digestive Glands. 2. Ed. London. C.Griffin and Co 1910.
- 36 Reich, Th. Idee und Praxis der medizinischen Statistik. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1964.
- 37 Richterich, R. Klinische Chemie. Verlag Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1965.
- 38 Roman, W. and Favilla, S. Enzymologia XXVI, 17 1963.
- 39 Sarles, H. Pastor, J. and Pauli, A.M. Determination of Pancreatic Function. Gastroenterologia 99,279, 1963
- 40 Schön, H. Rässler, B. und Henning, H. Klin.Wschr. 39,217, 1961.
- 41 Schön, H. Rässler, B. und Alter, J. Clin.chem.Acta 7,57, 1962.
- 42 Scholz, F. Pankreasdiagnostik. Dissertation München 1965.
- 43 Scribner, B.H. and Caillouette, J.C. J.Am.med.Ass. 155,644 1954
- 44 Stahlheber, H. et al. Pankreassekretionsstudien am Hund. In Vorbereitung.
- 45 Sun, D.C.H. and Shay, H. Pancreozymin-Secretin Test. Gastroenterology 38,570 1960.
- 46 Thomas, J.E. and Crider, J.O. The Pancreatic Secretagogue Action of Products of Protein Digestion. Am. J. Physiol. 134, 1941
- 47 Thomas, J.E. The Effect of Nervous and Hormonal Stimulation on Zymogen Secretion. Fed. Proc. 1, 261 1942.
- 48 Thomas, J.E. and Crider, J.O. The Effect of Bile in the Intestine on the Secretion of the Pancreatic Juice. Am.J.Physiol. 138, 548 1943.
- 49 Thomas, Earl J. The external Secretion of the Pancreas. Charles C. Thomas Publishers. Springfield Illinois USA 1950
- 50 Vogel, G. Grott, W und Kürten, M. Die Bedeutung des Angebots von Galle für die äußere Sekretion des Pankreas. Pflügers Archive 288, 103 1966.

- 51 v. Gorup-Besanez Zit. aus Herral, O.H. Bile, its Toxity
and Relation to Disease. Chicago. Chicago
University Press 1938.
- 52 Werner, B. und Mutt, V. The Pancreatic Response in Man to
the Injection of Highly Purified Secretin and
Pancreozymin. Scand.J.clin.and lab. Invest. 6,
288, 1954.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof.Dr. M.M. Forell für die Überlassung des Themas, sowie die Anregungen während der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Dr. H. Stahlheber bin ich für seine Hilfe bei der Korrektur der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Nicht versäumen möchte ich außerdem, Frau I. Stahlheber, Fräulein H. Grohrock, Frau M. Kindlinger und Fräulein R. Jaeger für die wesentliche Hilfe bei der technischen Durchführung der Tests zu danken.

LEBENS LAUF

Am 18. September 1942 wurde ich, Michael Otte, als ältestes von sieben Kindern des praktischen Arztes Dr. med. Heinrich Otte und seiner Ehefrau Käthe, geb. Marmulla, in Breslau geboren. Seit 1946 ist unsere Familie in Neuenkirchen, Krs. Osterholz ansässig. Dort besuchte ich von 1949 bis 1953 die Volksschule, anschließend vier Jahre lang das humanistische Alte Gymnasium in Bremen. Die letzten fünf Schuljahre verbrachte ich im Kolleg St. Thomas in Vechta. Dort legte ich 1962 die Reifeprüfung ab. Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1962 in München. Im Frühjahr 1963 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1964 die ärztliche Vorprüfung.

Im Winter 1964 wechselte ich die Universität und studierte ein Semester in Wien, um anschließend wieder nach München zurückzukehren, wo ich am 20. Dezember 1967 die ärztliche Prüfung ablegte.

